

**ФЕДОТОВА *Айтали* *Петровна***

**ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫЕ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫЕ  
ПОВРЕЖДЕНИЯ, ИНДУЦИРОВАННЫЕ ПРИЕМОМ НЕСТЕРОИДНЫХ  
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ  
У ЖИТЕЛЕЙ Г. ЯКУТСКА**

**Специальность 14.01.04 – Внутренние болезни**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Якутск – 2011**

Работа выполнена на кафедре пропедевтической и факультетской терапии с эндокринологией и ЛФК Медицинского института ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова»

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор  
Чибыева Людмила Григорьевна

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор  
Курилович Светлана Арсентьевна  
Учреждение СО РАМН НИИ  
терапии СО РАМН (Новосибирск)

доктор медицинских наук, профессор  
Яковенко Эмилия Прохоровна  
ГОУ ВПО «Российский государственный  
медицинский университет Росздрава»  
(Москва)

Ведущая организация: ГУ Научно-исследовательский институт по  
медицинским проблемам Севера СО РАМН  
(Красноярск)

Защита диссертации состоится «28» октября 2011г. в «14» часов на заседании диссертационного совета Д **212.306.05** при ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова» по адресу: 677000, г. Якутск, ул. Белинского, 58

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГАОУ ВПО «СВФУ имени М.К. Аммосова»

Электронная версия автореферата размещена на сайте [www.s-vfu.ru](http://www.s-vfu.ru)

Автореферат разослан «04»августа 2011г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук,  
профессор:

Ф.А.Захарова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Гастропатии при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) представляют серьезную проблему гастроэнтерологии, что обусловлено высокой частотой эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), нередко их осложненным течением (Ивашкин В.Т., 2000; Шептулин А.А., 2006). Гастродуоденальные язвы возникают у 20,0–25,0% больных, длительно принимающих указанные лекарственные средства, а эрозии слизистой оболочки желудка (СОЖ) и ДПК – более чем у 50,0% пациентов (Яковенко А.В., Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. и др., 2006), при этом риск развития таких поражений сохраняется в течение нескольких месяцев после прекращения лечения, особенно у пациентов старших возрастных категорий (Маев И.В., 2005; Свинцицкий А.С., Соловьева Г.А., 2008; Циммерман Я.С., 2009). До настоящего времени не существует единого подхода к лечению и профилактике НПВП-гастропатий. Продолжает оставаться дискуссионным вопрос о роли терапии, направленной на эрадикацию *Helicobacter pylori* (НР), в профилактике развития повреждений СОЖ и ДПК, индуцированных приемом НПВП.

Проблема гастродуоденальных повреждений при приеме НПВП в условиях Севера недостаточно изучена. Вместе с тем отмечается рост числа больных, страдающих хроническими воспалительно-деструктивными заболеваниями суставов, нуждающихся в длительном приеме НПВП.

Таким образом, проведение исследования эрозивно-язвенных повреждений гастродуоденальной зоны, основанного на комплексном изучении клинических и эндоскопических проявлений, с анализом факторов риска их развития, представляет несомненный научный интерес. Важной и актуальной представляется оценка эффективности современных схем терапии вышеуказанных повреждений и методов их профилактики.

**Цель исследования:** изучение особенностей клинико-морфологической картины гастродуоденальных эрозивно-язвенных повреждений, индуцированных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, у коренного и приезжего населения Якутии на примере г. Якутска.

### **Задачи исследования:**

1. Выявить частоту развития гастродуоденальных эрозивно-язвенных повреждений у коренных и приезжих жителей г. Якутска, получающих терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).
2. Изучить особенности клинических проявлений эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при приеме НПВП у больных различных этнических групп.
3. Провести сравнительный анализ эндоскопических, морфологических проявлений НПВП-гастропатии у коренного и приезжего населения Якутии.
4. Изучить характер влияния НПВП на кислотообразующую функцию желудка у больных с заболеваниями костно-мышечной системы.
5. Провести клинико-эндоскопическую оценку терапевтической эффективности применения цитопротектора (де-нола) и ингибитора протонного насоса (омепразола), а также целесообразность использования антихеликобактерной терапии при эрозивно-язвенных повреждениях, индуцированных приемом НПВП.

**Научная новизна.** Впервые в условиях Севера на примере г. Якутска:

- изучена частота эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, получавших терапию НПВП;
- проведен сравнительный анализ клинических, эндоскопических, морфологических проявлений НПВП-гастропатии у больных различных этнических групп;
- изучен характер влияния НПВП на кислотообразующую функцию желудка у больных различных этнических групп;
- проведена клинико-эндоскопическая оценка терапевтической эффективности применения цитопротектора (де-нола) и ингибитора протонного насоса (омепразола), целесообразность использования антихеликобактерной терапии при эрозивно-язвенных повреждениях, индуцированных приемом НПВП.

**Практическая значимость.** Результаты исследования могут стать основанием для разработки программы диспансерного наблюдения за пациентами

с заболеваниями костно-мышечной системы, принимающими НПВП. Включение цитопротективных средств и ингибиторов протонной помпы в схемах терапии и профилактики НПВП-гастропатий позволят существенно снизить частоту возникновения этого осложнения и улучшить результаты лечения, качество жизни больных с костно-мышечной патологией. Результаты исследования внедрены в работу МБУ «Поликлиника №1» и используются в учебном процессе на кафедрах терапии медицинского института СВФУ имени М.К. Аммосова.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

Особенностью течения гастродуоденальных эрозивно-язвенных повреждений, индуцированных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, у коренных является преобладание безболевых форм, несоответствие клинической симптоматики и выраженности морфологических изменений слизистой оболочки желудка.

Использование препарата де-нол у якутов способствует клинико-эндоскопической ремиссии гастродуоденальных язв при более длительном курсе лечения.

**Апробация работы** состоялась на совместном заседании кафедры пропедевтической и факультетской терапии с эндокринологией и ЛФК Медицинского института Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова, Якутского научного центра комплексных медицинских проблем Сибирского отделения РАМН (апрель 2011г.). Основные положения диссертации были доложены на III Межрегиональной научно-практической конференции «Экология и здоровье человека на Севере» (г. Якутск, 2009), на научно-практической конференции «Аспирантские чтения-2010» (г. Якутск, 2010), на Международной научно-практической конференции «Фундаментальные и клинические аспекты охраны здоровья человека на Севере» (г. Сургут, 2010), на V Национальном конгрессе терапевтов (г. Москва, 2010), на Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы гастроэнтерологии и диетологии» (г. Якутск, 2011).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 11 работ, из них 4 статьи в журналах, входящих в перечень ВАК.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 121 странице машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы. Работа содержит 17 таблиц, иллюстрирована 18 рисунками. Библиографический указатель литературы содержит 119 отечественных и 102 зарубежных источника.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материал и методы исследования.** Проведение исследования одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике. Набор клинического материала для исследования проводился на базе МУ «Поликлиника №1» г. Якутска в период с 2004 по 2010г. Исследование состояло из двух этапов.

Критериями исключения из исследования являлись: опухоли любой локализации; синдром Золлингера-Эллисона; сахарный диабет тяжелого течения; синдром портальной гипертензии; нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда в течение предшествующих 12 месяцев; недостаточность кровообращения III-IV ФК; острое нарушение мозгового кровообращения; наличие в анамнезе хирургических вмешательств на органах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

На первом этапе работы с целью выяснения частоты встречаемости побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта при систематическом приеме НПВП проведено исследование 292 пациентов с заболеваниями костно-мышечной системы, принимавших НПВП не менее 4 недель. Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) проводилась независимо от наличия жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта. Среди обследованных пациентов коренных жителей было 144 (49,3% от всех обследованных), приезжих– 148 (50,7% от всех обследованных). Средний возраст больных, страдающих заболеваниями костно-мышечной системы, составил в группе коренных  $52,1 \pm 4,2$  года, приезжих–  $57,6 \pm 4,1$  года. 88,4% коренных и 94,5% приезжих принимали НПВП в связи с обострением

остеоартроза. Среди коренных больных 104 (72,2%) женщин и 40 (27,8%) мужчин, приезжих—107 (72,3%) женщин и 41 (27,7%) мужчина.

На втором этапе, согласно задачам настоящего исследования, проведено комплексное клинико-инструментальное и лабораторное обследование 167 больных, у которых при эндоскопическом исследовании были выявлены эрозивно-язвенные дефекты слизистой оболочки гастродуоденальной зоны (57,2% от всех обследованных на первом этапе).

1-ю группу составили 85 человек из коренного населения (якуты), 2-ю группу— 82 человека из приезжего населения (лица другой национальности, преимущественно русские со стажем проживания на Севере не более 10 лет). Возраст обследованных больных колебался от 20 до 75 лет (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных с эрозивно-язвенными гастродуоденальными повреждениями по этнической принадлежности, полу и возрасту ( $M \pm m\%$ )

Пол, возраст	Всего (n- 167)	Коренные (n- 85)	Приезжие (n- 82)
Мужчины	47 (25,1±3,3)	21(24,7±4,7)	26 (31,7±5,1)
Женщины	120 (71,9±3,5)	64 (75,3±4,7)	56 (68,3±5,1)
20-30 лет	11 (6,6±1,9)	10 (11,8±3,5)	1 (1,2±1,2)*
31-40 лет	12 (7,2±2,0)	8 (9,4±3,2)	4 (4,9±2,4)
41-50 лет	45 (26,9±3,4)	25 (29,4±4,9)	20 (24,4±4,7)
51-60 лет	55 (32,9±3,6)	31 (36,5±5,2)	24 (29,3±5,0)
61-65 лет	21 (12,6±2,6)	4 (4,7±2,3)	17 (20,7±4,5)*
Старше 65 лет	23 (13,8±2,7)	7 (8,2±3,0)	16 (19,5±4,4)*
Средний возраст (лет)	52,3±3,9	48,8±5,4	55,8±5,5

Примечание. \* Различие статистически значимо при сравнении с коренными ( $p < 0,05$ ).

Наибольшее число больных приходится на возрастную группу 51–60 лет— 32,9±3,6%.

В обеих группах достоверно преобладали больные остеоартрозом с вторичным синовитом (табл. 2). При этом у коренных чаще верифицирована III стадия рентгенологических изменений (54,4%), у приезжих— II стадия (56,8%). 1-я, 2-я и 3-я степени функциональной недостаточности суставов зарегистрированы соответственно у 25,0; 60,0 и 15,0% коренных и 30,0; 58,0 и 12,0% приезжих.

Распределение больных по нозологическим формам (M±m%)

Нозологическая форма	Всего (n- 167)	Коренные (n- 85)	Приезжие (n- 82)
Остеоартроз	142 (85,0±2,8)	68 (80,0±4,3)	74 (90,2±3,3)*
- гонартроз	101 (60,5±3,8)	46 (67,6±5,1)	55 (74,3±4,8)
- коксартроз	41 (24,5±3,3)	22 (32,4±5,1)	19 (25,7±4,8)
Реактивный артрит	2 (1,2±0,8)	2 (2,4±1,7)	-
Псориатический артрит	4 (2,4±1,2)	3 (3,5±2,0)	1 (1,2±1,2)
Ревматоидный артрит	9 (5,4±1,7)	4 (4,7±2,3)	5 (6,1±2,6)
Анкилозирующий спондилит	6 (3,6±1,4)	5 (5,9±2,6)	1 (1,2±1,2)*
Системная красная волчанка	1 (0,6±0,6)	1 (1,2±1,2)	-
Системная склеродермия	3 (1,8±1,0)	2 (2,4±1,7)	1 (1,2±1,2)

Примечание. \* Различие статистически значимо в сравнении с коренными (p<0,05).

Эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны чаще выявлены у больных, страдающих заболеваниями костно-мышечной системы от 1 до 5 лет, в среднем 3,6±1,4 года.

Наиболее применяемым препаратом в обеих группах являлся диклофенак натрия. Более безопасные в отношении развития гастродуоденальных осложнений селективные НПВП исследуемые использовали значительно реже из-за их дороговизны. Среди них коренные пациенты наиболее часто использовали мелоксикам, приезжие – нимесулид (рис. 1).

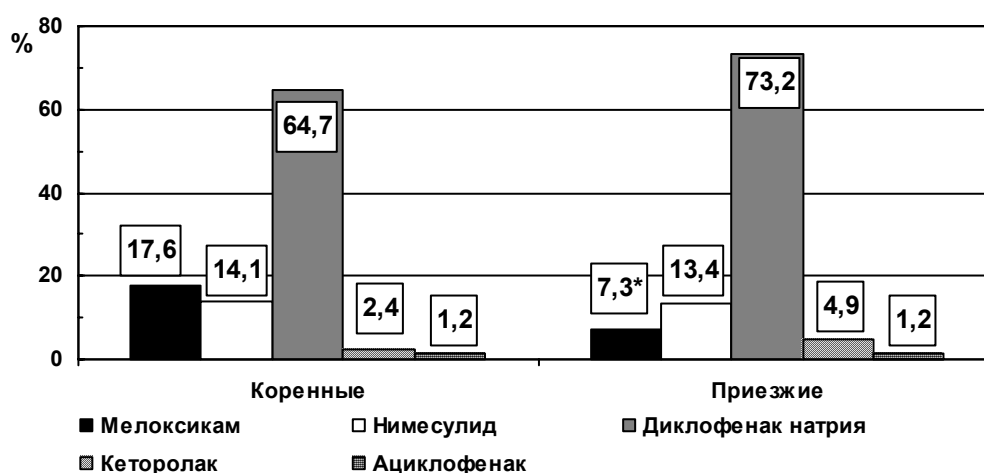


Рис. 1. Структура препаратов из группы НПВП, принимаемых больными

Примечание. \* Различие статистически значимо в сравнении с коренными (p<0,05).

Для решения поставленных задач больным проводились клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Проанализированы



жалобы и анамнез заболевания, проведено физикальное обследование больных. Проводилась оценка клинических симптомов по аналоговой шкале от 0 до 3 баллов по следующим критериям: выраженность, продолжительность, частота возникновения, связь с приемом пищи исходно до лечения, на протяжении первой недели лечения, а затем на 21 сутки от начала лечения.

Основным инструментальным методом, подтверждающим наличие у пациента эрозивно-язвенных повреждений СОЖ и ДПК, являлось эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ, проводимое по общепринятой методике с использованием современных моделей эндоскопов Olympus gif-10, gif- 20. Проведена стандартная оценка состояния слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Множественными эрозиями считали наличие 10 и более эрозий. Исследование сочеталось с прицельной биопсией из слизистой оболочки (СО) антрального отдела и средней трети тела желудка для последующего гистологического и цитологического исследования с целью определения степени выраженности воспалительных и дистрофических изменений, исключения малигнизации, а также для выявления НР. Повторное эндоскопическое исследование проводилось через 2, 3 и 4 недели после начала лечения с целью оценки эпителизации эрозивно-язвенных дефектов.

Морфологическая оценка состояния СОЖ проводилась в соответствии с визуально-аналоговой шкалой по модифицированной Сиднейской системе.

Для определения НР в СОЖ и степени обсемененности использовали гистологический, цитологический, иммунологический и биохимический (быстрый уреазный тест) методы исследования.

Для подтверждения эрадикации НР у больных использовался быстрый уреазный тест с наборами НПФ "Литех".

Антитела к антигенам НР определяли с использованием диагностической тест- системы «ХеликоБест-антитела» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск).

Исследование интрагастрального рН осуществлялось с помощью портативного ацидогастрометра «Гастроскан-24» ("Исток-Система", Россия), который автоматически фиксирует рН в течение суток. Показатели базальной

кислотности оценивали в соответствии с критериями оценки состояния секреции в теле желудка по уровню pH (Лея Ю. Я., 1987).

В данном исследовании проведена сравнительная оценка эффективности ингибитора протонной помпы (омепразола), висмута трикалия дицитрат (де-нол) и антихеликобактерной терапии. Терапия НПВП-гастропатии проводилась по общим правилам лечения язвенной болезни, но с учетом особенностей механизмов ульцерогенеза. Противоревматическая терапия на время проведения исследования оставалась неизменной.

В зависимости от обсемененности СОЖ НР больные были разделены на 2 группы. Больным, у которых был выявлен НР в СОЖ (48 коренных и 53 приезжих), проводилась антихеликобактерная терапия по тройной схеме первой линии выбора. При этом больные получали в течение 14 дней комбинацию омепразола 40 мг/сут, амоксициллина 2000 мг и кларитромицина 1000 мг. Больные, у которых отсутствовал НР в СОЖ (37 коренных и 29 приезжих), были разделены на 2 подгруппы. Первую подгруппу составили коренные пациенты (n=37), которым назначался висмута трикалия дицитрат (де-нол) в дозе 480 мг/сут (по 240 мг утром за 30 минут до еды и через 2 часа после ужина) в течение 4 недель. Во вторую подгруппу вошли приезжие пациенты (n=29), которым назначался омепразол в дозе 40 мг/сут (по 20 мг 2 раза в день за 30 минут до еды) в течение 4 недель.

Эффективность противоязвенной терапии оценивали по данным ЭГДС. Терапию считали эффективной при рубцевании язвы и эпителизации эрозий. Учитывали также динамику основных жалоб пациентов по их субъективным ощущениям. Клиническим эффектом считали значительное уменьшение или исчезновение основных симптомов патологии ЖКТ.

Контроль эрадикации проводился через 6 недель после окончания курса эрадикационной терапии по данным гистологического исследования биоптата слизистой оболочки антрального отдела и быстрого уреазного теста.

**Статистическая обработка полученных данных** проводилась с использованием и сочетанием различных методов и критериев. При нормальном распределении признаков и в тех случаях, когда логарифмирование приближало

вариационный ряд к нормальному распределению, применяли методы параметрической статистики (t- критерий Стьюдента), а при сравнении значений выборок с ненормальным распределением применяли непараметрический критерий (U- критерий Манна-Уитни). Уровень статистической значимости принят равным 0,05. Обработка данных проводилась с использованием программ IBM PC «Primer of Biostatistics» Version 4.03 by Stanton A. Glantz.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам ЭГДС, проведенной на первом этапе исследования, у 85 (59,0%) коренных и 82 (55,4%) приезжих пациентов, регулярно принимавших НПВП, выявлены эрозивно-язвенные поражения СОЖ и ДПК. Эрозии СОЖ и ДПК обнаружены у 50,7% коренных и 43,2% приезжих, а язвы гастродуоденальной СО– соответственно у 8,3 и 12,2% больных. Эрозии и язвы гастродуоденальной слизистой встречались чаще у женщин, как у коренных (75,3%), так и приезжих (68,3%).

При анализе анамнестических данных выявлена значительная отягощенность преморбидного фона у приезжих (табл. 3).

Таблица 3

Факторы, способствующие развитию гастродуоденальных повреждений (M±m%)

Фактор	Коренные (n- 85)	Приезжие (n- 85)
Язвенная болезнь в анамнезе	11 (12,9±3,6)	19 (23,2±4,7)*
Язвенная болезнь у близких родственников	-	3 (3,7±2,1)
Курение	14 (16,5±4,0)	22 (26,8±4,9)*
Сочетанный прием		
- глюкокортикоидов	10 (11,8±3,5)	5 (6,1±2,6)
- цитотоксических препаратов	18 (21,2±4,4)	6 (7,3±2,9)*
- низких доз аспирина	32 (37,6±5,3)	39 (47,6±5,5)*

Примечание. \* Различие статистически значимо в сравнении с коренными (p<0,05).

При сравнении групп больных, находящихся под наблюдением, выявлено, что пациенты коренной группы достоверно чаще принимали цитотоксические препараты, а приезжие– низкие дозы аспирина (p<0,05). Доза глюкокортикоидов

не превышала 10 мг в эквиваленте преднизолона. Из цитотоксических препаратов больные принимали преимущественно метотрексат в дозе от 5 до 15 мг/нед. Больные, имеющие сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы получали аспирин в низких антиагрегантных дозах (150-300мг).

Данные клинического обследования показали, что эрозивно-язвенные повреждения СОЖ и ДПК характеризовались болью в эпигастральной области и диспепсическим синдромом у 48 (56,5%) коренных и 75 (91,5%) приезжих пациентов (табл. 4).

Таблица 4

Клиническая картина эрозивно-язвенных гастродуоденальных повреждений, индуцированных приемом НПВП ( $M \pm m\%$ )

Клинический симптом	Коренные (n-85)	Приезжие (n-82)
Отсутствие болевого синдрома	43 (50,6±5,4)	7 (8,5±3,1)*
Боль в эпигастральной области	42 (49,4±5,4)	75 (91,5±3,1)*
- слабо выраженная	30 (71,4±4,9)	56 (74,7±4,8)
- умеренно выраженная	9 (21,4±4,4)	12 (16,0±4,0)
- выраженная	3 (7,1±2,8)	7 (9,3±3,2)
Изжога	22 (25,9±4,8)	58 (70,7±5,0)*
Отрыжка	48 (56,5±5,4)	20 (24,4±4,7)*
Тошнота	6 (7,1±2,8)	5 (6,1±2,6)
Вздутие живота	23 (27,1±4,8)	10 (12,2±3,6)*
Тяжесть в эпигастрии	46 (54,1±5,4)	23 (28,0±5,0)*
Диарея	13 (15,3±3,9)	6 (7,3±2,9)*
Запоры	8 (9,4±3,2)	29 (35,4±5,3)*

Примечание. \* Различие статистически значимо в сравнении с коренными ( $p < 0,05$ ).

В связи с анальгезирующим эффектом препаратов у 37 (43,5%) коренных больных НПВП-индуцированные поражения гастродуоденальной области, протекали бессимптомно.

Анализ интенсивности болевого синдрома показал, что у коренных и приезжих достоверно чаще регистрировался слабовыраженный болевой синдром – 71,4±4,9 и 74,7±4,8%.

Из диспепсических симптомов коренные пациенты чаще отмечали отрыжку воздухом (56,5±5,4%), ощущение тяжести в эпигастрии (54,1±5,4%), вздутие живота (27,1±4,8%) и диарею (15,3±3,9%),  $p < 0,05$ . У приезжих чаще наблюдались изжога (70,7±5,0%) и запоры (35,4±5,3%),  $p < 0,05$ .

Клинические симптомы у 61,5% коренных и 55,6% приезжих пациентов регистрировались в течение первого года лечения НПВП. 39,2% приезжих и 20,0% коренных пациентов по поводу диспепсии эпизодически принимали антацидные средства.

Таким образом, особенностью клинической картины у коренных было отсутствие выраженного болевого синдрома и незначительные с точки зрения больных проявления диспепсии. Все это привело к тому, что в ряде случаев диагностика эрозивно-язвенных повреждений СОЖ и ДПК была проведена только благодаря ЭГДС. Стертая клиническая симптоматика не позволила, используя традиционный опрос и осмотр больных, диагностировать НПВП-гастропатию у 50,0% больных.

При эндоскопическом исследовании верхних отделов ЖКТ характер эрозивно-язвенных повреждений, индуцированных приемом НПВП, отличался полиморфизмом (табл. 5).

Таблица 5

Эндоскопическая картина слизистой оболочки гастродуоденальной области у пациентов с НПВП-гастропатией (M±m%)

Характер и локализация эрозивно-язвенных поражений	Всего (n-167)	Коренные (n-85)	Приезжие (n-82)
Единичные эрозии СОЖ и ДПК	54 (32,3±3,6)	28 (32,9±5,1)	26 (31,7±5,1)
Множественные эрозии СОЖ	83 (49,7±3,9)	45 (52,9±5,4)	38 (46,3±5,5)
Язвы желудка	16 (9,6±2,3)	7 (8,2±3,0)	9 (11,0±3,5)
-единичные	12 (7,2±2,0)	4 (4,7±2,3)	8 (9,8±3,3)
- множественные	4 (2,4±1,2)	3 (3,5±2,0)	1 (1,2±1,2)
Язвы ДПК	12 (7,2±2,0)	4 (4,7±2,3)	8 (9,8±3,3)
- единичные	12 (7,2±2,0)	4 (4,7±2,3)	8 (9,8±3,3)
- множественные	-	-	-
Сочетание язв желудка и ДПК	2 (1,2±0,8)	1 (1,2±1,2)	1 (1,2±1,2)

Примечание. \* Различие статистически значимо в сравнении с коренными (p<0,05).

В исследуемых группах преобладали больные с множественными эрозиями СО антрального отдела желудка, p<0,05. У 58,3% коренных и 50,0% приезжих язвы локализовались в антральном отделе желудка. По данным Г.В. Дзяк (1999), В.М. Ждан (2005) повреждающее действие НПВП выражено во всех участках гастродуоденальной зоны, но значительнее всего в антральном отделе желудка, где больше всего рецепторов простагландина, поэтому указанный отдел желудка

является типичной локализацией НПВП-гастропатий. Сочетанные язвы составили у коренных 8,3%, у приезжих– 5,6% от общего числа НПВП-индуцированных язв, что сопоставимо с данными П.Я. Григорьева, Э.П. Яковенко (1997)– 6,9%. Одиночные язвы СОЖ и ДПК достоверно чаще обнаружены у приезжих (94,4%), а множественные– у коренных (25,0%),  $p < 0,05$ . По данным эндоскопического исследования, размер эрозивных дефектов колебался от 1 до 5 мм и составил 2,48 мм у коренных, 3,75 мм– у приезжих. Размер язвенных дефектов колебался от 5 до 20 мм и в среднем составил: 5,83 мм у коренных и 11,1 мм– у приезжих. Среди пациентов, не имевших язвенного анамнеза, появление язвы на фоне приема НПВП было достоверно выше у приезжих–  $23,4 \pm 4,7\%$ ,  $p < 0,05$ . В наблюдаемых группах у больных молодого возраста преобладали язвы ДПК, у пожилых– язвы желудка. Выявлена прямая корреляционная связь между клинической и эндоскопической картиной эрозивно-язвенных повреждений в обеих исследуемых группах ( $r = 0,54$  и  $r = 0,72$ ).

При ЭГДС у 48,2% коренных и 57,3% приезжих был выявлен поверхностный гастрит. Атрофический гастрит у коренных выявлялся достоверно чаще ( $24,7 \pm 4,7\%$ ), чем у приезжих ( $17,1 \pm 1,0\%$ ),  $p < 0,05$ .

Гастродуоденальные эрозивно-язвенные повреждения осложнились кровотечением у 3 коренных и 4 приезжих, у 1 больного из группы приезжих язва ДПК перфорировала с развитием острого (перфоративного) перитонита.

Гистоморфологическая картина СОЖ характеризовалась наличием клиновидных эрозий, фовеолярной гиперплазией, отеком и пролиферацией гладкомышечных клеток в собственной пластинке на фоне воспаления. Гистологическое исследование биоптатов из зон перифокального воспаления при эрозивно-язвенных поражениях СОЖ выявило признаки воспаления различной степени активности: у коренных преобладала слабая ( $45,4 \pm 6,1\%$ ), у приезжих– выраженная степень ( $43,5 \pm 6,0\%$ ),  $p < 0,05$ . Воспалительный процесс сопровождался структурными изменениями в виде поверхностных микроэрозий, частота которых достоверно преобладала у приезжих ( $52,2 \pm 6,0\%$  против  $39,4 \pm 6,0$ ,  $p < 0,05$ ) (табл. 6).

Таблица 6

## Морфологическая картина слизистой оболочки антрального отдела желудка (M±m%)

Гистологический признак	Всего (n-135)	Коренные (n-66)	Приезжие (n-69)
Воспаление	135 (100,0±0)	66 (100,0±0)	69 (100,0±0)
- слабое	48 (35,5±4,1)	34 (51,5±6,2)	14 (20,3±4,8)*
- умеренное	58 (43,0±4,3)	23 (34,9±5,9)	35 (50,7±6,0)*
- выраженное	29 (21,5±3,5)	9 (13,6±4,2)	20 (29,0±5,5)*
Активность	135 (100,0±0)	66 (100,0±0)	69 (100,0±0)
- слабая	47 (34,8±4,1)	30 (45,4±6,1)	17 (24,6±5,2)*
- умеренная	48 (35,5±4,1)	26 (39,4±6,0)	22 (31,9±5,6)
- выраженная	40 (29,6±3,9)	10 (15,1±4,4)	30 (43,5±6,0)*
Эрозии	62 (45,9±4,3)	26 (39,4±6,0)	36 (52,2±6,0)*
Атрофия	44 (32,6±4,0)	25 (37,9±6,0)	19 (27,5±5,4)
- слабая	15 (11,1±2,7)	7 (28,0±5,4)	8 (42,1±5,9)*
- умеренная	18 (13,3±2,9)	11 (45,0±6,1)	7(36,8±5,8)*
- выраженная	11 (8,1±2,3)	7 (28,0±5,4)	4 (21,0±4,9)
Метаплазия толстокишечная	19 (14,1±3,0)	13 (19,7±4,9)	6 (8,7±3,4)*
Дисплазия	15 (11,1±2,7)	10 (15,1±4,4)	5(7,2±3,1)*
- слабая	6 (4,4±1,8)	3 (4,5±2,5)	3 (4,3±2,4)
- умеренная	8 (5,9±2,0)	6 (9,1±3,5)	2 (2,9±2,0)*
- выраженная	1 (0,7±0,7)	1 (1,5±1,5)	-
Обсемененность НР	101 (74,8±3,7)	48 (72,7±5,5)	53 (76,8±4,2)

Примечание. \* Различие статистически значимо в сравнении с коренными (p<0,05).

Установлено, что у коренных атрофия, кишечная метаплазия, дисплазия СОЖ встречаются чаще, чем у приезжих. Достоверных различий в частоте обсемененности НР у коренных и приезжих пациентов не выявлено.

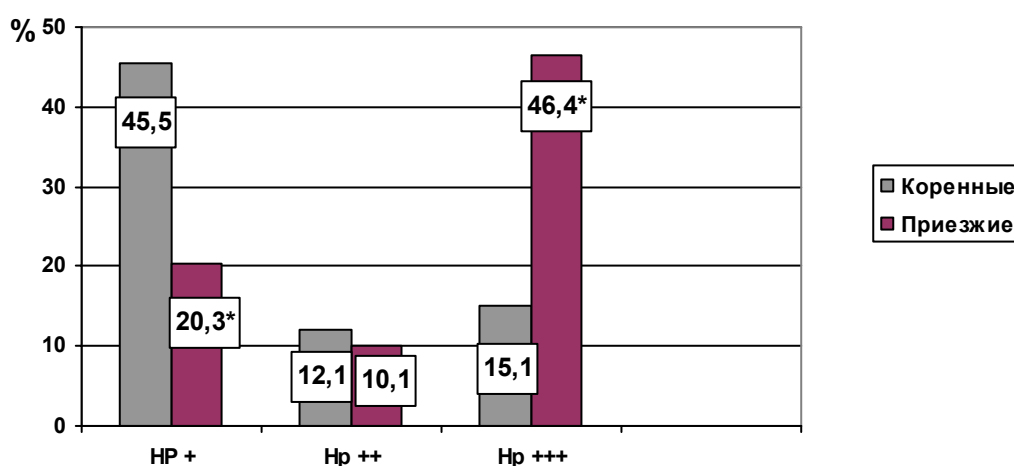


Рис. 2. Выраженность контаминации слизистой оболочки желудка НР у больных, принимавших НПВП

Примечание. \* Различие статистически значимо в сравнении с коренными (p<0,05).

При этом у коренных преобладала слабая степень (+), а у приезжих– (+++) тяжелая степень контаминации НР,  $p < 0,05$  (рис. 2).

Степень активности гастрита у инфицированных больных коррелировала со степенью контаминации СОЖ НР ( $r=0,59$  у коренных;  $r=0,77$  у приезжих), что согласуется с данными Л.И. Аруина (2004).

Таким образом, НПВП-гастропатия у 72,7% коренных и 76,8% приезжих сочеталась с НР-ассоциированным гастритом. Наличие НР-инфекции достоверно увеличивало вероятность поражения слизистой оболочки в виде единичных эрозий, но не оказало влияния на частоту возникновения тяжелых форм НПВП-гастропатии– множественных эрозий и гастродуоденальных язв. Достоверных различий в контаминации СОЖ НР у пациентов, принимавших и не принимавших НПВП, не выявлено. Полученные результаты подтверждают существующее положение, что инфекция НР и НПВП являются независимыми факторами развития эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной области.

Эрозивно-язвенные повреждения СОЖ у коренных чаще встречались на фоне гипо- и анацидности, у приезжих– на фоне высоких показателей желудочной секреции (рис. 3).

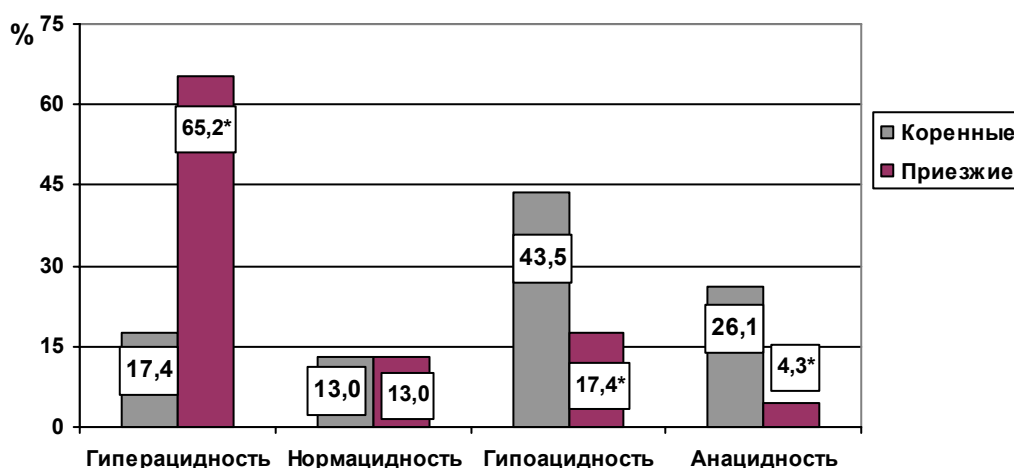


Рис. 3. Состояние интрагастральной кислотности у больных при приеме НПВП

Примечание. \* Различие статистически значимо в сравнении с коренными ( $p < 0,05$ ).

В группе приезжих гиперацидность чаще встречалась у больных в возрастных группах до 50 лет и имеющих эрозивно-язвенные повреждения СО



ДПК. Реже встречающаяся гипо- и ацидность у приезжих была характерна для лиц старшей возрастной группы (старше 65 лет). При эрозивно-язвенных повреждениях, локализованных в желудке, среднесуточные показатели рН составили у коренных  $3,2 \pm 1,5$ ; у приезжих –  $2,5 \pm 1,0$ . При дуоденальной локализации уровень интрагастральной кислотности выше и составил у коренных  $2,5 \pm 1,3$ ; у приезжих –  $1,0 \pm 0,4$ .

Между секреторной функцией желудка и морфологической картиной СОЖ у приезжих обнаружена сильная (тесная) корреляционная связь ( $r=0,99$ ), у коренных – очень слабая связь ( $r<0,19$ ). Снижение секреторной функции у коренных имело место не только при атрофических изменениях, но и при сохраненной слизистой. По мнению Я.С. Циммерман (2009), атрофический процесс в СОЖ распространяется неравномерно, гнездно («мозаично»), поэтому между морфологией СОЖ и кислотопродуцирующей функцией желудка нет полной корреляции.

Выбор препарата для лечения НПВП- индуцированных гастропатий у пациентов с ревматическими заболеваниями достаточно сложен и определяется, прежде всего, необходимостью проведения противоязвенного лечения на фоне продолжения терапии НПВП.

В проведенном нами исследовании изучена эффективность ингибитора протонной помпы (омепразола), висмута трикалия дицитрат (де-нол) и антихеликобактерной терапии у больных с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной слизистой. Целью лечения являлось быстрое заживление эрозивно-язвенных дефектов СОЖ и ДПК, создание оптимальных условий для благоприятного в последующем течения эрозивно-язвенного процесса. Терапия НПВП-гастропатии проводилась по общим правилам лечения язвенной болезни, но с учетом особенностей механизмов ульцерогенеза. Противоревматическая терапия на время проведения исследования оставалась неизменной.

Исчезновение болей и купирование диспепсического синдрома более успешно и в короткие сроки происходило при проведении монотерапии де-нолом и омепразолом по сравнению с эрадикационной терапией. Опыт применения этих

препаратов показал сходную эффективность де-нола у коренных и омепразола у приезжих. Медиана сроков купирования болей и диспепсического синдрома у коренных при лечении де-нолом составила  $3,8 \pm 0,2$  и  $5,5 \pm 0,2$  дня соответственно. При терапии омепразолом у приезжих сроки купирования болей и диспепсических симптомов составили соответственно  $3,6 \pm 0,1$  и  $5,2 \pm 0,2$  дня.

Получены высокие клинические результаты относительно эпителизации эрозивно-язвенных дефектов к концу 2-й недели лечения при всех схемах терапии. При анализе частоты заживления эрозивных дефектов у больных с множественными эрозиями гастродуоденальной зоны через 2 недели от начала лечения были получены следующие результаты: полное заживление произошло у 95,0% коренных и 100,0% приезжих. При сравнении скорости рубцевания язвенных дефектов через 14 дней от начала лечения более эффективным оказался омепразол (57,1% против 42,9%,  $p < 0,05$ ). Через 21 день от начала лечения достоверных различий в эффективности заживления язв между исследуемыми препаратами не получено (97,4 и 97,1% соответственно).

Оба препарата можно использовать при этой патологии как достаточно действенные, поскольку их применение позволяет в 2-недельный срок добиться эпителизации гастродуоденальных эрозий и рубцевания язв у 86,5% коренных и 86,2% приезжих. Их эффективность ниже при язвах желудка, что оправдывает необходимость использования в этой ситуации более длительного курса (3–4 недели).

Проведенная тройная терапия первой линии оказалась эффективной при лечении хеликобактериоза у больных обеих этнических групп. Уровень эрадикации инфекции составил у коренных 85,3%, у приезжих – 86,7%.

После проведения терапии в группах наблюдения отмечалась положительная динамика морфологических изменений СОЖ, проявляющаяся в существенном уменьшении выраженности инфильтрации полиморфно-ядерными лейкоцитами.

Частота нежелательных побочных явлений во всех группах была относительно невысокой и достоверно не отличалась. Возникшие нежелательные побочные явления были ожидаемыми для антибактериальной составляющей эрадикационных схем и не потребовали изменения режима или отмены терапии.

В результате проведенного исследования можно говорить о возможности индивидуализируемого патогенетически обоснованного подхода к терапии гастропатии, индуцированной приемом НПВП: для лечения больных с пониженным уровнем секреции соляной кислоты рекомендуется применять препараты висмута, у лиц с нормальной или высокой секреторной активностью желудка– антисекреторные средства.

Таким образом, назначение препаратов висмута коренным пациентам с НПВП-гастропатией позволяет быстро купировать клинические симптомы, уменьшить выраженность воспалительных изменений СОЖ и ДПК, добиться рубцевания эрозий и язв в короткие сроки. Положительной стороной применения де-нола является его низкая биодоступность, препарат практически не всасывается из ЖКТ. При курсовом приеме де-нола в течение 1 месяца концентрация активного вещества в плазме крови не превышает 50 мкг/л, что практически исключает проявление системных эффектов висмута.

В качестве эрадикационной терапии для жителей г. Якутска оправдано применение тройной терапии первой линии выбора.

## **ВЫВОДЫ**

1. В структуре обследованных больных с НПВП-гастропатией частота выявляемости эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки желудка (СОЖ) и двенадцатиперстной кишки (ДПК) составила 57,2%, в том числе у коренного населения 59,0%, у приезжего– 55,4%.

2. Особенностью клинического течения гастропатий, вызванных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), у коренных являлось отсутствие болевого синдрома и диспепсических явлений (43,5%) при наличии клинически значимых эндоскопических признаков повреждения гастродуоденальной зоны.

3. Эндоскопическая картина НПВП-гастропатии характеризовалась развитием язв у 14,1% коренных и 22,0% приезжих, эрозий СОЖ и ДПК– у 85,9 и

78,0% соответственно. Частота атрофического гастрита у коренных (24,7%) достоверно выше, чем у приезжих (17,1%).

4. Гастрит при приеме НПВП морфологически проявлялся полнокровием, наличием клиновидных эрозий, фовеолярной гиперплазией поверхностного эпителия, отеком и пролиферацией гладкомышечных клеток в собственной пластинке слизистой. Частота обсемененности СОЖ *Helicobacter pylori* (НР) при приеме НПВП у коренных 72,7%, у приезжих—76,8%.

5. При приеме НПВП у коренных больных преимущественно наблюдалась гипоацидность (43,5%) и анацидность (26,1%), у приезжих—гиперацидность (65,2%).

6. Применение де-нола у коренных и омепразола у приезжих позволяет в 2-недельный срок добиться эпителизации гастродуоденальных эрозий и язв у 86,5% коренных и 86,2% приезжих. Их эффективность ниже при язвах желудка (42,9 и 57,1% соответственно), что оправдывает необходимость использования в этой ситуации более длительного курса (3–4 недели).

7. Проведение эрадикации НР у больных с НПВП-индуцированными эрозиями и язвами СОЖ и ДПК не влияет на сроки их заживления. Эффективность тройной антихеликобактерной терапии первой линии у больных обеих этнических групп составила более 85,0%.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Для профилактики тяжелых гастродуоденальных осложнений и своевременного выявления эрозивно-язвенных повреждений СОЖ и ДПК рекомендуется обязательное проведение ЭГДС с прицельной биопсией СОЖ в ранние сроки лечения НПВП (в первые 1–3 месяца) независимо от наличия клинических признаков.

В программу комплексного обследования больных с НПВП-гастропатией рекомендуется включать **суточное мониторирование интрагастральной рН** для адекватного подбора терапии.

Для профилактики НПВП-гастропатии и при ведении больных с уже сформированными гастродуоденальными эрозиями и язвами рекомендуется проводить лечение дифференцированно с учетом механизмов ulcerogenesis. При обнаружении НР в биоптатах СОЖ необходима их эрадикация. У больных с нормальной или высокой секреторной активностью желудка рекомендуется применение антисекреторных препаратов. У пациентов с пониженным уровнем секреции соляной кислоты показано использование препаратов висмута.

При лечении хеликобактериоза для жителей г. Якутска рекомендуется применение тройной терапии первой линии выбора.

#### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:**

1. Федотова А.П., Чибыева Л.Г., Васильев Н.Н., Николаева К.М., Николаева В.М., Постникова А.М. Гастродуоденальные эрозивно-язвенные повреждения, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов в условиях Республики Саха (Якутия) // Якутский медицинский журнал.– 2010.–№3.– С. 24–27.

2. Федотова А.П., Чибыева Л.Г., Васильев Н.Н., Николаева К.М., Николаева В.М. Гастродуоденальные повреждения, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов в условиях Республики Саха (Якутия) // Вестник СВФУ. –2010. –№4.–С.41–46.

3. Федотова А.П., Чибыева Л.Г. Эндоскопическая диагностика эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, у жителей г. Якутска // Вестник СВФУ. –2010. –№4.–С. 37–41.

4. Федотова А.П., Чибыева Л.Г. Влияние стандартных факторов риска на развитие НПВП-индуцированных язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных в различных этнических группах, проживающих в Якутии // Якутский медицинский журнал.– 2011.–№2.– С.45–47.

5. Федотова А.П., Чибыева Л.Г. Гастродуоденальные эрозивно-язвенные повреждения, индуцированные приемом НПВП // Сборник научных трудов III Межрегиональной научно-практической конференции.– Якутск.– 2009. – С.95–97.
6. Федотова А.П., Эверстова А.В., Чибыева Л.Г. Гастродуоденальные эрозивно-язвенные повреждения, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов // Научное обеспечение решения ключевых проблем развития г. Якутска: материалы совместной научной сессии окружной администрации г. Якутска и Академии наук.– Якутск.– 2010. – С.302–304.
7. Федотова А.П., Чибыева Л.Г. Гастродуоденальные эрозивно-язвенные повреждения, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов в условиях Крайнего Севера // Фундаментальные и клинические аспекты охраны здоровья человека на Севере: материалы международной научно-практической конференции.– Сургут.– 2010. – С.469–472.
8. Федотова А.П., Эверстова А.В., Чибыева Л.Г. Гастродуоденальные повреждения, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов у пожилых больных // Здоровье и качество жизни пожилого населения Якутии: материалы межрегиональной конференции.– 2010.– С.120–121.
9. Федотова А.П., Чибыева Л.Г. Клинико-морфологическая характеристика слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта и инфекция *Helicobacter pylori* у коренных больных ревматологической патологией в Республике Саха (Якутия) // Сборник тезисов V Национального конгресса терапевтов.– Москва.– 2011. – С.488–489.
10. Федотова А.П., Дайбанырова Л.В., Эверстова А.В., Чибыева Л.Г. Эндоскопическая диагностика эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов у жителей г. Якутска // Актуальные вопросы гастроэнтерологии и диетологии: материалы межрегиональной научно-практической конференции.– Якутск.– 2011. – С.225–232.
11. Федотова А.П., Дайбанырова Л.В., Эверстова А.В., Чибыева Л.Г. Сравнительная оценка различных схем терапии гастропатий, вызванных

нестероидными противовоспалительными препаратами, в условиях г. Якутска//  
Актуальные вопросы гастроэнтерологии и диетологии: материалы межрегиональной  
научно-практической конференции.– Якутск.– 2011.– С.233–240.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ДПК– двенадцатиперстная кишка

ЖКТ– желудочно-кишечный тракт

НПВП– нестероидные противовоспалительные препараты

НР– *Helicobacter pylori*

pH– внутрижелудочная кислотность

СО, СОЖ– слизистая оболочка, слизистая оболочка желудка

ЭГДС– эзофагогастродуоденоскопия

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

<http://www.gastroscan.ru/literature/>